

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

91

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean GRIGNÉ

Né le 10 Décembre 1914, à Saint-Amand-Montrond (Cher)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'OUABAÏNE

Médicament d'Entretien des Cardiopathies

Président de Thèse : M. Charles LAUBRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Jean GRIGNÉ

Né le 10 Décembre 1914, à Saint-Amand-Montrond (Cher)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'OUABAÏNE
Médicament d'Entretien des Cardiopathies

Président de Thèse : M. Charles LAUBRY, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	OLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	JENCRMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAITRE.
	PIERRE DUVAL.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CLOVIS VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale..	AMELINE.
Pathologie médicale	BARIETY.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Hydrologie.....	BESANÇON JUSTIN.
Bactériologie.....	BONNET.
Chimie	BOULANGER.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Pathologie médicale	BROUET.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CACHERA.
Anatomie	CORDIER.
Pathologie médicale	COSTE.
Urologie	COUVELAIRE.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Pathologie chirurgicale..	FUNCK.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale..	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie	GAYET.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie ..	HALPHEN.

MM.

Anatomie pathologique..	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOU.
Pathologie médicale.....	LAROCHE G.
Parasitologie	LAVIER.
Pathologie médicale	LELONG.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale..	LEVEUF.
Pharmacologie	Muc J. LEVY.
Pathologie chirurgicale ..	MÉNÉGAUX.
Pathologie médicale.....	MOLLARET.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale..	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale..	PETIT LUT.
Médecine légale.....	PIÉVELIÈVE.
Obstétrique	PORTES.
Ophtalmologie	RENARD.
Physiologie	RICHET.
Pathologie chirurgicale..	SÈNEQUE.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale..	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Obstétrique	GUÉNIOT.
Pathologie chirurgicale ..	HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale..	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale ..	SCHWARTZ.
Obstétrique	VAUDESCAL.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCO.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LJAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale..
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Dont la vie de labeur et de
droiture fut toujours pour moi
un exemple, et dont la grande
générosité rendit faciles et at-
trayantes toutes mes études.*

A MA MERE

*Qui m'a entouré de tendresse
en tous moments et fut pour
beaucoup dans ma vocation
médicale.*

A MA SŒUR

*En témoignage de ma grande
affection.*

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES DE TRAVAIL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LAUBRY

Professeur de Clinique Cardiologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette modeste thèse.*

*Hommage de respectueuse
reconnaissance.*

A MES MAITRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

MONSIEUR LE DOCTEUR METIVET

MONSIEUR LE DOCTEUR NICAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE

INTRODUCTION

Il est classique de dire que l'arsenal thérapeutique des cardiopathies est assez pauvre et que les éléments que nous possédons, lorsqu'ils sont doués d'une action médicamenteuse réellement efficace, sont en même temps dangereux.

La découverte de l'Ouabaïne n'a pas immédiatement donné lieu à une utilisation thérapeutique du principe actif des strophantines. Mais dès que Vaquez entreprit l'utilisation sur une échelle assez large d'une ouabaïne stable et constante, nous avons possédé un élément thérapeutique nouveau sans danger pratique et à action régulièrement efficace.

Aussi bien médicament d'attaque que pour la cure d'entretien, l'Ouabaïne tient une place prépondérante en cardiologie.

Nous allons nous efforcer, dans le modeste ouvrage qui va suivre, de procéder à une synthèse des connaissances actuelles concernant l'Ouabaïne et, à la lumière de quelques observations que nous devons à M. le Professeur Laubry, à qui nous voulons ici exprimer notre reconnaissance, nous essaierons de justifier le titre de notre étude.

HISTORIQUE

L'ouabaïne peut être considérée comme le médicament le plus efficace de la cardiologie moderne, mais si son action est universellement reconnue, il existe encore parmi les médecins, un certain nombre qui observe une trop grande prudence dans son emploi et qui de ce fait n'en retirent pas tous les effets qu'ils étaient en droit d'attendre.

Cette réserve s'explique peut-être par le souvenir des accidents observés jadis avec le strophantus et ses dérivés.

C'est en 1888 qu'Arnaud isola du strophantus deux principes actifs :

L'un, du *Strophantus Kombé*, auquel il laissa le nom de *Strophantine*,

L'autre, du *Strophantus glabre*, auquel il donna le nom d'ouabaïne, en raison de son identité avec un produit qu'il avait tiré antérieurement du bois de l'*Acocanthera Ouabaïo*.

C'est grâce à cette ouabaïne, découverte par Arnaud, produit stable, toujours semblable à lui-même, que Vaquez, plus tard, pourra permettre l'utilisation des propriétés remarquable du strophantus.

Les premiers expérimentateurs, Potain, Bucquoy et surtout en 1906 Fraenkel puis Vaquez, enregistrent en effet, à côté d'insuffisance cardiaque rebelle, des accidents graves, des syncopes et quelquefois la mort subite. Et certains accidents particulièrement impressionnants survenaient après des doses de strophantine qui ne paraissaient pas excessives. La relation de ces cas malheureux eut pour effet de discréditer la strophantine pour un certain temps et il fallut les travaux de Vaquez et de ses élèves pour remettre en honneur ce médicament.

Vaquez montra bien, en effet, que les échecs tenaient à l'ignorance à peu près complète où l'on était du produit dont on faisait usage ; la strophantine étant loin de constituer une substance toujours semblable à elle-même.

Il existe en effet plusieurs variétés de *Strophantus*, dont les trois plus importantes sont :

Le *Strophantus hispidus*, espèce reconnue en France comme officinale, qui poussé au Gabon, en Sénégal, et dont on a retiré 2 H. Strophantines, l'une cristallisée, l'autre amorphe.

Le *Strophantus Kombé*, qui provient de l'Afrique tropicale et dont on a retiré également 2 K. Strophantines.

Le *Strophantus Glabre*, originaire du Gabon et du Cameroun où on le cultive, dont Arnaud retira son ouabaïne.

Toutes ces strophantines ont une teneur en produits inactifs et en substances énergiques très varia-

ble et l'on conçoit que leur emploi ait pu donner des résultats aussi inégaux et aussi décevants.

Et c'est en utilisant l'ouabaine Arnaud, produit stable et nettement cristallisé, comme l'a encore prouvé il y a peu de temps Tiffeneau ; c'est en précisant les doses minima de ce produit que Vaquez réussit à éviter les fâcheux accidents observés avant lui. Il recommandait alors de ne pas dépasser la dose de 1/4 de milligramme par injection et de 1 milligramme par cure.

Mais depuis, l'utilisation de cette thérapeutique s'est élargie progressivement. On s'est aperçu d'une part que certains malades n'étaient soulagés qu'avec ce médicament, alors que la digitale était sans action ou parfois bien mal supportée ; d'autre part, que les accidents d'insuffisance cardiaque reprenaient dès qu'on cessait les injections. C'est ainsi qu'on a été amené peu peu à prolonger les cures.

Déjà notre maître Laubry, avec Pezzi, avaient montré que 8 à 10 injections pouvaient être faites consécutivement à la condition d'être espacées tous les deux jours.

En 1922, MM. Laubry et Routier, Bouchut et Moreno, signalent les effets favorables constatés dans certains cas d'insuffisance cardiaque rebelle, au moyen d'injections quotidiennes d'ouabaine à la dose de 1/4 de milligramme pendant 8 à 10 jours consécutifs.

En 1925, Bouchut et Paupert-Ravault vont plus loin et annoncent à la Société médicale des hôpitaux de Lyon (décembre 1925) qu'ils ont poursuivi des séries

d'injections pendant plus de quinze jours à des doses journalières de 1/2 et même 1 milligramme, et cela sans le moindre incident. Enfin, depuis plusieurs années, le Professeur Clerc, comme le prouvent ses recherches avec Bascouret, Bizette, etc., utilise l'ouabaïne en cures prolongées.

C'est ainsi que plus de cent malades ont reçu des séries de 15-20-40-60 injections consécutives et plus, sans le moindre accident ni même incident.

Avant de montrer l'intérêt et l'efficacité d'une telle méthode, but auquel tendent ces quelques pages, nous croyons bon de rappeler quelques propriétés fondamentales pharmacodynamiques de l'ouabaïne, propriétés qui expliqueront en grande partie son action remarquable sur la myocarde ainsi que la possibilité de cures prolongées très bien tolérées.

PHARMACODYNAMIE

L'ouabaïne, nous l'avons dit, est un produit bien défini. Dans sa communication à l'Académie de Médecine du 8 février 1921, le professeur Tiffeneau dit : « L'ouabaïne Arnaud qui provient du *Strophantus Gratus* constitue un produit bien défini toujours identique à lui-même dont les solutions aqueuses peuvent dans certaines conditions être conservées sans subir d'altération. »

Sa formule est $C^{39}H^{46}O^{12}$. Nous n'insisterons pas sur ses autres propriétés physico-chimiques. Nous signalerons pourtant qu'il existe un étalon ouabaïnique, préparé par le professeur Tiffeneau, sur la demande des Conférences de Genève et de Francfort (1928).

L'action de l'ouabaïne sur le cœur est tout à fait remarquable ; elle se manifeste immédiatement sans période de latence ; l'ouabaïne adhère peu au myocarde et ainsi ne risque guère de s'accumuler dans l'organisme, fait très important à retenir.

Dans la phase utile, thérapeutique de son action, l'ouabaïne exerce :

- a) Une action inotrope positive : c'est de beaucoup

l'action la plus importante : poison musculaire avant tout, elle porte surtout son effet sur la fibre myocardique, elle augmente l'amplitude des contractions ventriculaires et plus nettement que tous les autres digitaliques, augmente le tonus du cœur, comme le montre l'élévation au-dessus de la normale du tracé des contractions cardiaques. Cet effet sur la contractilité cardiaque et tout spécialement ventriculaire entraîne la réduction de la dilatation cardiaque.

b) Une action chronotrope négative beaucoup plus tardive et moins nette que celle de la digitaline.

c) Une action dromotrope négative : l'ouabaïne réduit la conductibilité par élévation de la chronaxie du faisceau de Hiss, bien avant que soit touchée celle du myocarde.

d) Une action bathmotrope négative : l'ouabaïne réduit, aux doses thérapeutiques, l'excitabilité du cœur surtout quand elle est anormale, se distinguant en ceci de la digitaline ; elle diminue la fibrillation auriculaire.

Dans la phase toxique de son action, l'ouabaïne produit la même suite de phénomènes que la digitaline. Après un ralentissement exagéré, on note de l'accélération, d'abord rythmique, puis arythmique avec extrasystoles et bloc auriculo-ventriculaire ; la pression sanguine subit une chute brutale par mort du cœur en fibrillation.

Si l'on compare rapidement les principales actions cardiaques de la digitaline et de l'ouabaïne, on peut dire :

— La digitaline insoluble dans l'eau et agissant « per os » se fixe sur le myocarde, s'accumule dans l'organisme, développe lentement une action durable qui s'exerce surtout sur le rythme qu'elle ralentit et la conductibilité qu'elle réduit. Elle augmente faiblement la contractilité, apaise l'excitabilité anormale.

— L'ouabaïne, soluble dans l'eau, très diffusible par la voie intraveineuse, ne se fixe guère et ne s'accumule pas, développe rapidement une action très forte, mais assez peu durable qui se traduit essentiellement par une augmentation considérable de la contractilité ventriculaire. Elle réduit faiblement le rythme, la conductibilité et plus fortement l'excitabilité du cœur.

Ainsi, l'ouabaïne agit avant tout sur la contractilité ventriculaire qu'elle augmente dans de très fortes proportions ; d'autre part, non absorbée par le myocarde, peu hydrolysée dans le sang, subissant une destruction rapide au niveau du tube digestif, elle ne s'accumule pas dans l'organisme et s'élimine vite.

INDICATIONS

De ces données pharmacodynamiques découlent les principales indications thérapeutiques de l'ouabaine : celle-ci sera donc utilisée toutes les fois que l'insuffisance cardiaque est liée à la perte de tonicité du myocarde, la cure ouabaïnique pouvant être prolongée sans incidents pendant longtemps dans certains cas.

A) INDICATIONS MAJEURES

C'est Vaquez qui, le premier, précisa les indications de l'ouabaine et cet auteur a pu établir pour la plupart des cas des schémas précis.

L'INDICATION MAJEURE est la DILATATION AIGUE DES CAVITÉS CARDIAQUES. Toutes les cavités du cœur peuvent, on le sait, être atteintes de dilatation aiguë, mais ce sont les cavités gauches surtout qui y sont exposées, et malgré la forte complexion de leurs parois, elles se distinguent fréquemment par suite de l'excès de résistance périphérique ou de la diminution d'énergie du myocarde. L'effort imposé aux cavités droites est toujours moindre, à cause du peu d'importance de la petite circulation ; aussi malgré la ténuité de leurs parois, sont-elles moins exposées à un à-coup

subit d'hypertension. Pourtant, cela peut arriver : l'histoire du retrécissement mitral en est une preuve et les accidents qu'il provoque parfois chez la femme enceinte, accidents dits gravido-cardiaques, ne sont que l'expression de la dilatation aiguë ou subaiguë des cavités droites du cœur.

Une seconde indication, presque aussi impérative de l'ouabaïne, c'est l'INSUFFISANCE IRRÉDUCTIBLE DU CŒUR. On ne peut l'observer que dans deux circonstances.

La première concerne des sujets atteints de cardiopathie valvulaire ou de défaillance myocardique de tout autre cause ; après avoir réagi convenablement aux cures digitaliques, ils s'y montrent définitivement réfractaires ; c'est en vain que l'on augmente les doses du médicament, que l'on varie son mode d'administration, les stases viscérales persistent, les œdèmes ne régressent pas, la diurèse reste toujours aussi misérable, c'est que la puissance contractile du myocarde, indispensable pour que la digitale opère, s'est progressivement affaiblie, et pour la reconstituer c'est au seul médicament qui semble avoir sur elle une action élective, qu'il faut s'adresser, c'est-à-dire l'ouabaïne.

Parfois, elle suffira pour faire disparaître des accidents que l'on croyait désormais incurables ou bien, pour y parvenir, il faudra recourir ensuite à la digitale qui, grâce à la cure préalable d'ouabaïne, aura retrouvé son efficacité antérieure.

Une autre variété d'insuffisance irréductible, que

l'on pourrait appeler primitive, a trait à des malades réfractaires d'emblée à l'action de la digitale. D'ordinaire il s'agit d'individus atteints de lésions scléreuses du poumon ou de déviation rachidienne, gibbeux, scoliotiques, etc., chez lesquels l'insuffisance des cavités droites se manifeste par ses symptômes habituels.

C'est pour cela — et c'est là un phénomène très particulier — que le pouls a perdu sa régularité ; ou bien encore, ce sont des sujets porteurs de lésions aortiques, valvulaires de préférence, chez lesquels l'insuffisance cardiaque évolue de même sans que le rythme du pouls soit modifié et qui, pour cette raison sont, comme les premiers, rebelles à la digitale. Ici encore, avec moins de succès pourtant, l'ouabaïne peut lui être efficacement substituée.

A côté de ces indications que l'on pourrait qualifier de majeures, il en est d'autres qui ont été étudiées plus particulièrement dans ces derniers temps et qui ont sensiblement élargi le domaine d'action de l'ouabaïne.

Certains auteurs avaient prétendu que l'existence de lésions rénales concomitantes s'opposait à l'emploi de l'ouabaïne : aussi déconseillait-on d'en faire usage chez ces malades que l'on appelle des cardiorénaux. Cette notion a été combattue par Vaquez et surtout Ribierre et Giroux, Clerc et Bascouret qui ont étudié remarquablement la question.

Ces dernier auteurs ont traité 37 malades atteints de troubles rénaux et circulatoires.

Parmi eux, 21 étaient porteurs d'une hypertension nette avec gros cœur dilaté, bruit de galop accentué, complexes électriques atypiques, etc., et pouvant être considérés comme atteints de néphrite chronique. L'ouabaïne n'en a pas moins eu une action diurétique évidente ; elle a agi de même favorablement sur l'azotémie, au moins dans la majorité des cas. Non seulement il n'y eut pas d'incidents sérieux, mais au contraire ces auteurs notèrent une amélioration évidente contrôlée par l'examen systématique des signes témoins de la néphrite.

Dans ces derniers temps, on a signalé les effets très remarquables de l'ouabaïne dans le collapsus cardiaque consécutif aux maladies infectieuses. Déjà, Daniélopolu avait eu à s'en louer dans le traitement de nombreux cas au cours de la terrible épidémie de typhus exanthématique qui décima la Roumanie pendant la Grande Guerre. Des auteurs comme Dimitracoff en ont fait usage dans d'autres infections : grippe, pneumonie, etc., surtout quand il se produit une apnée subite, de l'œdème du poumon, une chute profonde de la pression artérielle, indiquent une insuffisance aiguë du cœur.

Mais c'est surtout dans le traitement de la diphtérie maligne de l'enfant que l'ouabaïne s'est montrée être un merveilleux médicament. Laisné et Waitz, ont dit avec raison que si l'ouabaïne était capable de faire disparaître les accidents qui relèvent de l'insuffisance du cœur, elle ne pouvait naturellement rien faire contre ceux qui sont dus à l'intervention du

bulbe : ainsi s'explique que les succès ne soient pas constants. S'autorisant de cette espérance, Laisné et Waitz ont dit que l'ouabaïne pouvait aussi bien être utilisée, en dehors de la diphthérie, dans tous les syndromes d'insuffisance cardiaque, survenant au cours de la scarlatine, du rhumatisme articulaire aigu, des broncho-pneumonies, etc...

Parmi les INDICATIONS SECONDAIRES de l'ouabaïne, on a signalé les tachycardies paroxystiques invétérées où les dangers de la dilatation du cœur passent au premier plan et dominant les troubles du rythme ; la bradycardie par trouble de la conductibilité où, comme l'on sait, la digitale qui risque de renforcer le blocage du faisceau auriculo-ventriculaire est contre-indiquée, et où l'ouabaïne, si elle ne peut rien contre ce blocage, empêche au moins la défaillance qui peut parfois en résulter.

Enfin, en dernier lieu, l'alternance du cœur, signe concomitant ou précurseur, comme on le sait, du collapsus cardiaque et qui, elle aussi, commande bien plus l'emploi de l'ouabaïne que celui de la digitale.

Telles sont les indications de l'ouabaïne en général ; en ce qui concerne les cardiopathies, ce sont en principe les mêmes pour les cures prolongées. Le seul fait de l'efficacité du médicament sur un cœur malade est une indication pour y revenir à nouveau, dès que le cœur manifeste de nouvelles souffrances.

La gravité de l'insuffisance cardiaque, la rapidité plus ou moins grande avec laquelle les rechutes se produisent, constituent évidemment l'indication majeure des cures prolongées.

En pratique cependant, la prolongation de la cure est commandée surtout par les troubles fonctionnels et avant tout par la dyspnée qui, le plus souvent, amène le malade à consulter et permet d'instituer le traitement.

C'est sa disparition qui fait interrompre ou diminuer la fréquence des piqûres. C'est sa persistance, sa réapparition à intervalles rapprochés qui constituent l'indication majeure des cures prolongées. Dès qu'une cure de 4-5 injections est terminée, on observe le plus souvent un répit de deux, trois, quatre jours ; mais trop souvent les accidents reprennent et il faut recommencer les injections. On est ainsi amené par l'évolution même de la maladie à prolonger plus ou moins le traitement. Il faudra évidemment tenir compte des signes physiques : on surveillera attentivement la tension artérielle, la diurèse, et si l'on voit la tension minima remonter, si le bruit de galop se renforce, si la diurèse diminue, on redoutera l'apparition d'une nouvelle crise de défaillance cardiaque, et on recommencera les injections.

Mais le plus souvent ces signes physiques se modifient peu et c'est surtout la persistance ou la réapparition des signes fonctionnels qui obligent à prolonger la cure.

En résumé, l'ouabaïne doit être considérée non seulement comme une médication d'urgence et de nécessité, mais encore comme un médicament de base et d'entretien et dans certains cas comme « un aliment thérapeutique et journalier ».

CONTRE-INDICATIONS ET INCIDENTS

Il était classique d'indiquer comme contre-indication à l'emploi de l'ouabaïne, les lésions rénales, mais comme nous l'avons vu précédemment, cette notion fut combattue et démontrée inexacte.

Les altérations rénales les plus graves, albuminurie permanente et élevée, azotémie si importante qu'elle soit, loin d'entraver l'emploi de l'ouabaïne, ne peuvent qu'inciter à l'utiliser sans aucune arrière-pensée, car les fonctions du dit émonctoire subissent, sous son influence, une amélioration très fréquente. Ces faits trouvent leur explication dans la part circulatoire importante de l'élément néphrite chez les cardiorénaux, en particulier chez l'hypertendu décompensé. L'ouabaïne, en améliorant le régime circulatoire en entier, aide provisoirement le parenchyme rénal à améliorer ses fonctions, comme le montrent la diurèse importante, l'abaissement du chiffre d'urée, la diminution ou suppression de l'albumine urinaire. Les lésions rénales ne constituent donc pas une contre-indication à l'emploi de l'ouabaïne.

Il existe une autre affection où l'emploi de l'ouabaïne et d'ailleurs de toute médication un peu active

risque d'être dangereuse, c'est l'infarctus du myocarde.

De même un certain nombre de syndromes ne paraissent pas justiciables de cette médication, notamment les cachemies cardiaques avancées avec infiltration séreuse généralisée. Evidemment, en pareille circonstance, on ne peut attendre beaucoup de la médication ouabaïnique. Cependant, on l'a vu agir dans des cas si désespérés qu'il n'y a pas lieu d'en négliger les ressources, même contre toute espérance.

En fait, il n'y a qu'une affection où vraiment il n'y a rien à attendre de l'ouabaïne, comme de n'importe quel autre médicament d'ailleurs, c'est l'endocardite infectieuse, greffée ou non sur une cardiopathie valvulaire ancienne.

On ne parle plus aujourd'hui de dangers, et encore moins des méfaits des médicaments strophantiques. Ils ont disparu du jour où Vaquez a substitué l'ouabaïne Arnaud aux strophantines utilisées jusque-là, et où il en a réglé la posologie. En s'y conformant, il n'y a plus rien à craindre. Il est possible que l'ouabaïne soit inefficace, mais elle ne fait pas de mal ; elle n'a à son passif que les douleurs que peuvent provoquer les injections mal faites, ou bien une légère intolérance digestive se traduisant par des nausées et une diarrhée non douloureuse. Quant à des cas de mort, il n'en est plus fait mention. La plupart des auteurs affirment que les dangers de l'ouabaïne sont inexistants si l'on s'en tient aux règles établies. Et même si la mort survient, il ne faut pas nécessaire-

ment l'imputer à l'ouabaïne. Deux faits absolument semblables ont été rapportés par MM. Schrumpf-Pierron et Schmidlin. Ils concernaient des malades en état d'insuffisance cardiaque avancée, chez qui plusieurs injections d'ouabaïne avaient antérieurement données de bons résultats ; au moment de faire une nouvelle injection, tous les préparatifs étant terminés, la veine bien mise en évidence et au moment où la piqûre allait être pratiquée, le malade mourut subitement.

VOIES D'INTRODUCTION - POSOLOGIE

C'est par VOIE INTRAVEINEUSE que l'ouabaïne développe ses actions héroïques, que sa diffusion est la plus rapide et la plus efficace. Nous n'insisterons pas sur la technique de l'injection qui doit être strictement intraveineuse sous peine de douleurs et de réactions inflammatoires.

Quant à la posologie des cures d'ouabaïne, elle fut fixée primitivement par Vaquez à 1 milligramme 1/2. Elle s'est trouvée cependant peu à peu dépassée par certains auteurs comme MM. Laubry et Pezzi, Bouchut et Moreno, Clerc et Bascouret. Ceux-ci, frappés par le caractère transitoire de l'amélioration des troubles cardiaques, avec cette médication, dont les effets ne semblent guère dépasser vingt-quatre heures à quarante-huit heures, ont été amenés à prolonger de plus en plus la durée des cures, afin d'obtenir la continuité des résultats, qui, seule compte en pratique, et se trouve tant désirée par les patients eux-mêmes, car ils sont bien souvent les premiers à réclamer le bénéfice répété de cette thérapeutique.

MM. Clerc et Bascouret ont rapporté que, chez plus

de deux cents de leurs malades, des cures ininterrompues de 20 à 60 injections ont pu être réalisées sans aucun incident. Les cures n'ayant d'ailleurs bien souvent été interrompues que par la sortie prématurée de l'hôpital. Bien plus, chez un autre malade, 400 injections d'ouabaïne ont pu être faites en l'espace d'un an, au rythme d'une et parfois deux par jour, sans la moindre interruption, sans le moindre incident.

De même notre maître Laubry a pu maintenir des cardiaque durant *trois ans et demi*, grâce à deux injections d'ouabaïne par jour.

Ce qui prouve que presque jusqu'à la phase ultime de ces insuffisances cardiaques, ce produit conserve son pouvoir bienfaisant. Il est bon de rappeler à cette occasion que l'extension de cette posologie médicamenteuse, si importante en pratique, trouve un large point d'appui dans l'élimination rapide du produit hors de l'organisme, l'ouabaïne n'ayant ainsi rien de comparable avec la digitale, à propos de laquelle toute posologie doit tenir compte de phénomènes d'accumulation constante.

Voie buccale.

La thérapeutique par voie endoveineuse n'est malheureusement pas toujours possible à réaliser, de façon prolongée, et cela pour diverses raisons (dont une des principales est l'existence de veines difficilement accessibles), aussi est-on conduit dans ces cas-là à

recourir à la voie buccale. Mais pendant longtemps, les résultats obtenus par cette voie étaient médiocres et nullement comparables à ceux de la voie intra-veineuse.

Différents auteurs se sont attachés à découvrir les causes de cette quasi-inactivité. MM. Clerc et Bascouret ont démontré que la posologie de l'ouabaïne, jusqu'alors utilisée dans le mode d'administration « per os », s'avérait nettement insuffisante, et en tout cas incapable de réaliser une amélioration importante et durable, d'une insuffisance ventriculaire gauche type et qu'elle devait être portée jusqu'à des doses bien supérieures, aussi bien pour un traitement dit « d'attaque », que pour une cure d'entretien intercalaire.

Les doses à utiliser peuvent aller jusqu'à deux et trois centigrammes par jour, soit L. à LXXV gouttes de solution à 2 %, réparties en deux à trois prises. Les doses ont pu être données sans interruption et, le plus souvent, continuées plusieurs mois de suite, parfois sans qu'il fut besoin d'avoir recours à d'autres thérapeutiques ; certains malades ont pu même être fixés à ces doses journalières pendant un et deux ans.

MM. Thiroloix, Antonelli et Bellot ont eux aussi employé l'ouabaïne par voie buccale, dans les cas d'insuffisance ventriculaire gauche à forme progressive, à doses élevées avec d'excellents résultats et sans aucun incident.

En résumé, l'ouabaïne administrée par voie buccale à doses suffisantes pouvant atteindre deux centigrammes par vingt-quatre heures, peut rendre des

services comparables à ceux de l'ouabaïne intraveineuse, non qu'elle puisse ou doive supplanter cette dernière, mais dans les cures d'entretien des grandes et petites insuffisances cardiaques, elle constitue une méthode pratique et inoffensive qui doit prendre rang dans les traitements habituels des cardiopathies décompensées.

Voie musculaire.

Certains auteurs ont préconisé les injections intramusculaires, moins brutales et peut-être même, disent-ils, tout aussi actives. Evidemment, cette méthode peut être employée, mais c'est un pis-aller. Négligeant l'inconvénient, qui a pourtant son prix, de la douleur, minima il est vrai en usant de certaines formes pharmaceutiques, nous pensons qu'en introduisant l'ouabaïne de cette façon, on en émousse les effets.

C'est en effet un poison qui se fixe directement sur le muscle et l'imprègne à la manière d'une teinture : or, en la mettant au préalable en contact avec un autre muscle que le cœur dans lequel il sera injecté, ce muscle en prendra sa part avant que le médicament ait diffusé dans l'organisme.

Or, ce qu'il faut rechercher avant tout dans la thérapeutique, c'est que le médicament ne soit pas arrêté en route et qu'il atteigne le cœur aussi rapidement que possible ; aussi, sans rejeter complètement la pratique des injections intra-musculaires, la ma-

majorité des auteurs estime qu'elle doit être réservée aux cas où le temps ne presse pas.

Autres voies d'introduction.

Nous ne ferons que citer pour mémoire les injections intra-cardiaques d'ouabaïne dans des cas de mort apparente et qui ont donné plusieurs fois des succès cliniques remarquables.

Quant à la voie rectale, préconisée il y a un certain nombre d'années, elle n'a jamais été employée d'une façon courante. Cependant, certains auteurs comme Archambaud en sont partisans, prétendant qu'elle est très active. En effet, le médicament introduit au contact de la muqueuse rectale passe directement par osmose, dans la circulation générale par les veines hémorroïdales inférieures et moyennes.

Certains préconisent l'emploi de petits lavements à garder de un quart de milligramme d'ouabaïne associée à XV gouttes de laudanum, le rôle de ce dernier étant de diminuer l'irritation de la muqueuse rectale que détermine l'ouabaïne et de plus, de permettre au malade de garder plus facilement son lavement.

D'autres préfèrent l'emploi de suppositoires, plus pratiques que les lavements et où des sédatifs tels que dionine, gardénal, belladone à petites doses, sont associés à un demi-milligramme d'ouabaïne ; le nombre est de un à trois suppositoires par jour.

Ces auteurs ont remarqué une amélioration remar-

quable des malades traités ainsi. La dyspnée même intense, les points de côté, l'insomnie ont cédé ou été nettement améliorés par ce traitement.

Cette voie d'introduction, bien que n'étant pas passée dans la pratique courante, est cependant intéressante et peut être employée dans les cas exceptionnels où les voies habituelles ne peuvent être utilisées.

EN CONCLUSION, la voie intra-veineuse est et reste toujours, par sa rapidité d'action et sa perfection, la voie d'élection de l'ouabaïne dans le traitement des accidents aigus de défaillance cardiaque. Dans les cures d'entretien, elle est encore à préconiser, bien que certains auteurs lui substituent la voie buccale, l'ouabaïne étant administrée à hautes doses. Quant aux autres voies d'introduction, elles ne sont pour ainsi dire pas employées.

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

L'association la plus courante est *ouabaïne-digitale*. Pour certains auteurs, il faut en faire l'administration alternée.

En effet, l'ouabaïne a une propriété remarquable, celle de « réactivation » de la digitale ; elle consiste en ceci que des sujets en état d'insuffisance subaiguë du cœur et devenus réfractaires à ce médicament, peuvent à la suite de l'emploi de l'ouabaïne retrouver pour ainsi dire leur réceptivité première, la digitale reprenant son activité sans qu'il soit nécessaire,

au moins pendant longtemps, de recourir de nouveau à l'ouabaïne. D'autres auteurs, dont M. Laubry, préconisent l'administration simultanée. Le mélange renfermant un tiers de digitaline pour deux tiers d'ouabaïne peut être prescrit lorsqu'aux troubles du tonus (qui relèvent surtout de la médication par l'ouabaïne) s'ajoutent des troubles de la conductibilité et de l'excitabilité amendés par la digitaline, dans la néphrite avec galop diastolique ou enfin comme succédané général de la digitaline.

Quant aux autres associations, nous ne ferons que les signaler en passant : ouabaïne et aminophylline, ouabaïne et analeptiques cardio-vasculaires, ouabaïne et diurétiques, ouabaïne et barlitruriques.

QUELQUES CURES PROLONGEES D'OUABAINÉ

Nous commencerons par nous excuser de ne pouvoir fournir que quelques observations, mais il nous fut impossible, étant à Rennes au peloton d'E. O. R., d'en rassembler un plus grand nombre.

Plusieurs de ces observations ont été recueillies dans le service de notre Maître Laubry, à l'hôpital Broussais.

OBSERVATION I

M. M..., 46 ans, salle Marc Lecomte.

Ce malade est entré pour la première fois dans le service le 14 mars 1935. Il accusait une dyspnée très intense : dyspnée d'effort survenant à la marche, même lente, et dyspnée de décubitus l'obligeant à passer ses nuits en position demi-assise. Cet essoufflement était apparu environ un mois auparavant, en même temps que de l'œdème malléolaire bilatéral.

Dans ses antécédents, on ne retrouve ni spécificité avouée, ni crise de R. A. A.

Examen :

Cœur. — La pointe bat dans le 6^e espace intercostal sur la ligne mamelonnaire.

A l'auscultation, on trouve un bruit de galop manifeste.

Le pouls est rapide, régulier, bat aux environs de 105.

La T. A. est à 17-13.

Le foie déborde de plusieurs travers de doigts, le gril costal. Il est douloureux à la palpation.

Il existe un épanchement pleural droit assez abondant.

On note enfin aux membres inférieurs un œdème blanc, mou, prenant le godet.

La radioscopie montre un cœur globalement augmenté de volume, une aorte large mais non déroulée.

C'est en somme le tableau classique d'une I. V. G.

Après évacuation de l'épanchement pleural, ce malade, qui avait déjà été traité chez lui par 24 injections intraveineuses d'ouabaine, reçut encore une série de 15 injections d'un 1/8 de milligramme.

Rapidement la dyspnée s'atténue, le pouls redescend aux environs de 80, la diurèse se rétablit : la T. A. était à 18-12.

Ce malade peu patient sortit sur sa demande, mais revint dans le service un mois après, avec, à nouveau, une dyspnée très marquée, un œdème volumineux des membres inférieurs.

Le pouls était à 150, le bruit de galop persistait. La T. A. était à 20 1/2-15. Il existait un épanchement pleural bilatéral, surtout important à droite, ayant nécessité deux ponctions évacuatrices.

L'électrocardiogramme pratiqué montre qu'il s'agit

d'un flutter-auriculaire. Le malade est mis alors à la teinture de digitale à la dose de 1 gramme par jour pendant un mois ; les œdèmes ont régressé peu à peu, la dyspnée était beaucoup moins intense, mais le foie reste toujours très gros, atteignant l'ombilic, et douloureux. Il persiste des râles de congestion aux deux bases. Le cœur bat toujours aux environs de 110-120. La T. A. à 20-15, 24-14. Brutalement, le 30 mai, le malade présente une angine pultacée paraissant banale, la température monte à 39° et persiste les jours suivants, oscillante entre 38°5 et 40°, tandis que des douleurs articulaires apparaissent au coude, aux poignet et aux articulations métacarpophalangiennes du côté gauche, ainsi qu'au niveau des deux articulations tibio-tarsiennes.

Le malade souffre beaucoup ; il est couvert de sueurs — Oligurie à 500 cc. Plusieurs hémocultures ont été pratiquées et sont restées négatives. La dyspnée s'installe à nouveau très intense ainsi que des œdèmes importants des membres inférieurs. Au cœur, le rythme est toujours très rapide, un peu irrégulier, les bruits s'assourdissent. On arrête la teinture de digitale que l'on remplace par une injection d'un huitième de milligramme d'ouabaïne.

Du 2 juin au 25 août, le malade a une injection quotidienne de ce médicament et du 25 août au 13 octobre une injection tous les deux jours, ce qui fait près de 110 INJECTIONS en quatre mois et demi.

Ces séries furent d'ailleurs interrompues par la sortie de l'hôpital du malade qui se sentait nettement

amélioré. Cette amélioration ne fut malheureusement que passagère : le malade entra à nouveau dans le service le 12 novembre pour une dyspnée intense et de gros œdèmes des membres inférieurs. L'examen du cœur montre l'existence d'une arythmie complète et d'un petit souffle systolique fonctionnel.

Le malade fut traité alternativement par la teinture de digitale et des séries de 12 injections intra-veineuses d'ouabaïne. Il réagit bien au traitement au début, mais peu à peu la dyspnée s'installe en permanence, les tissus restèrent infiltrés d'œdème ; les épanchements pleuraux se reproduisirent à intervalles de plus en plus rapprochés, nécessitant des ponctions successives, et le malade entra dans la phase de grande asystolie irréductible.

Il fut pourtant considérablement amélioré pendant près de 10 mois, par l'ouabaïne dont il supporta sans aucun incident des injections quotidiennes.

OBSERVATION II

Arythmie complète

Un malade âgé de 54 ans entre dans le service, parce que depuis deux ans il éprouve une asthénie croissante sans dyspnée véritable. Il ne présente ni œdème des membres inférieurs, ni gros foie, pas d'antécédents rhumatismaux ni syphilitiques.

A l'examen on trouve au cœur une arythmie complète et aux poumons un foyer de râles sous-crêpi-

tants à la base gauche, qui serait le reliquat d'une congestion grippale remontant à quelques mois.

Une série de 30 injections consécutives d'ouabaïne intraveineuse font disparaître définitivement les signes pulmonaires tandis que l'état général est littéralement transformé. Le malade peut mener par la suite une vie relativement active sans aucune fatigue. De l'ouabaïne « per os » à la dose de L gouttes de la solution à 4/1000 maintient ce résultat.

OBSERVATION III

Bloc de branche

Une malade, âgée de 51 ans, entre dans le service pour de la dyspnée d'effort et de l'œdème important des membres inférieurs.

L'auscultation du cœur montre un rythme régulier, des bruits assourdis, pas de souffle orificiel. Le foie est gros et douloureux.

L'examen radiologique révèle un cœur très augmenté de volume. L'électrocardiogramme permet de découvrir un bloc de branche. Sous l'influence d'une série de 80 injections consécutives d'ouabaïne intraveineuse, on obtint des résultats surprenants, la malade peut reprendre son travail particulièrement pénible.

Tous les 7 à 8 mois environ surviennent des symptômes, moins graves d'ailleurs, d'insuffisance cardiaque qui l'obligent à se faire hospitaliser à nouveau.

Chaque fois, les accidents disparaissent après des séries d'injections intraveineuses quotidiennes d'ouabaïne de 30 à 50 en moyenne.

OBSERVATION IV

Asystolie progressive irréductible

Séquelle d'infarctus du myocarde

Un homme âgé de 40 ans, tribardeur, entre d'urgence dans le service pour une crise douloureuse, atroce, d'angor typique, qui persiste durant près de 36 heures. Devant ces signes fonctionnels et un bruit de galop trouvés à l'auscultation du cœur, on porte le diagnostic d'infarctus du myocarde, diagnostic confirmé par l'électrocardiogramme, qui montre une onde de Pardee typique. Le malade survit à sa crise, mais la dyspnée, les douleurs angineuses persistent. Seules les injections quotidiennes d'ouabaïne intraveineuse, pratiquées dix-sept jours après le début des accidents, les firent décroître et même disparaître. Le malade ne peut vivre que grâce aux injections quotidiennes d'ouabaïne depuis plus d'un an et demi. Toutes les fois qu'on a voulu interrompre cette cure, la dyspnée est revenue violente en même temps que se reconstituait rapidement des épanchements pleuraux. On essaya de substituer à ces injections intraveineuses l'ouabaïne « per os », mais après quinze jours de cette tentative, la dyspnée survint à nouveau et c'est le malade lui-même qui demanda de reprendre les

injections intraveineuses quotidiennes ; à l'heure actuelle, quoique toujours au repos, il reprend son équilibre habituel, sans dyspnée ni douleurs angineuses.

OBSERVATION V

publiée par M. BASCOURRET dans la *Médecine*, mars 1935

M. Th..., âgé de 52 ans, est vu pour la première fois en septembre 1931. Il est en pleine asystolie : cyanose, œdème, important des membres inférieurs, très gros foie congestionné, dyspnée intense avec orthopnée l'immobilisent alité depuis plusieurs mois. A l'examen, pouls régulier à 90, alternant ; rythme de galop, souffle mitral fonctionnel, très gros ventricule gauche dont la pointe bat dans le 6^e espace, tendance à l'assourdissement des bruits. Tension artérielle de 11-7. Il n'existe aucun antécédent digne d'être noté, pas de notion d'hypertension antérieure, ni de lésion valvulaire antérieure, susceptible d'éclairer sur l'origine de la cardiopathie actuelle.

Divers essais de thérapeutique digitalique, mal supportés (donnant lieu rapidement au pouls ligé-miné et ne soulageant pas le patient) sont effectués. L'ouabaïne, par contre, fait disparaître la dyspnée, et à tel point que le patient réclame bientôt la continuation régulière de cette médication. Peu à peu, sous cette influence et sous celle des diurétiques, les œdèmes fondent, la surface du foie débordant régresse, et surtout les troubles de la respiration

s'amendent complètement, le sommeil est retrouvé. La tension reste cependant au même niveau, et à part l'alternance, les signes physiques se modifient peu.

Le sujet peut être transporté à son domicile en province où les injections d'ouabaïne lui sont continuées journellement sur son désir, plusieurs essais de suspension du médicament sont tentés, qui aboutissent aussitôt à sa reprise systématique, en moins de trente-six heures en général. Au bout de quelques semaines, le patient peut se lever, descendre son escalier, prendre ses repas à table, et passer une grande partie de la journée assis. En février 1932, les signes d'insuffisance cardiaque peuphériques n'ont pas reparu, mais un souffle d'insuffisance aortique fonctionnelle a fait son apparition ; la tension est descendue à 10-8, le sujet se déclare toujours à son aise, le sommeil est parfait, aucune oppression n'est observée. Pourtant, en mars et avril, deux incidents dramatiques sont observés, menaces de syncope, ou syncopes vraies, avec pâleur intense, disparition du pouls. Ces incidents sont sans suite pourtant et la thérapeutique par l'ouabaïne intraveineuse est continuée journellement sans aucun arrêt. En juillet, certains jours cependant, la dyspnée fait sa réapparition malgré cette thérapeutique continue, et elle oblige assez fréquemment à deux injections journalières, une le matin et une le soir, grâce auxquelles le patient retrouve le calme et la respiration normale ; à cette époque on note d'ailleurs les battements du cœur imperceptibles et à l'auscultation un assourdissement extrême

des bruits ; pourtant nulle dyspnée apparente n'est notée, aucun signe d'œdème périphérique ou de gros foie n'est réapparu ; la tension différentielle n'est que de 1 semble-t-il (9,8) ; le sujet continue à se lever. En septembre, mort brusque par syncope.

CONCLUSIONS

I. — La thérapeutique des maladies du cœur n'est pas aussi pauvre que l'on pourrait le penser. Nous possédons en l'ouabaïne un remarquable médicament d'entretien. De plus, il est bon de rappeler que l'ouabaïne est une médication essentiellement française.

II. — L'ouabaïne agit électivement sur le myocarde ventriculaire dont elle renforce les propriétés de contractilité et de tonicité. Son élimination et sa destruction sont rapides : il n'y a pas d'accumulation.

III. — Les accidents dus à l'ouabaïne sont rares : accidents légers d'intolérance, accidents graves cardiaques de type syncopal, que l'on ne rencontre plus à l'heure actuelle.

IV. — Les indications majeures de l'ouabaïne sont : la défaillance aiguë du myocarde, l'asystolie rebelle.

Les indications secondaires sont l'insuffisance ventriculaire gauche progressive, quelques troubles du rythme.

V. — Il n'y a qu'une contre-indication absolue : les endocardites infectieuses avec ou sans lésion valvulaire ancienne.

VI. — La voie intraveineuse est la plus intense et la plus rapide ; dans l'insuffisance ventriculaire gauche progressive, la voie buccale est à préférer. Les voies intramusculaire, rectale ne sont que des pis-allers.

VII. — Les associations courantes sont : ouabaïne + digitale, ouabaïne + aminophylline. Les associations moins courantes sont les analeptiques cardiovasculaires, les diurétiques, les barbituriques, le glucose-insuline.

VIII. — En dehors du traitement immédiat des grands paroxysmes d'insuffisance, l'ouabaïne réalise la thérapeutique d'entretien de choix des myocardies.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
Charles LAUBRY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- M. AUDIER. — L'ouabaïne. (*La Provence Médicale*, 15 avril 1939, n° 91, p. 12).
- ARCHAMBAUD R., R. POULET et BAILLARGEAT G. — De l'administration par voie rectale de l'ouabaïne associée à des sédatifs. (*Le Concours Médical*, n° 22, 30-5-37, p. 1679-1680).
- P. AUZEPY. — Coma barbiturique. Etat de mort apparent. Injection intra-cardiaque de strychnine, d'ouabaïne et d'adrénaline : Guérison (*Bull. et men. soc. méd. des Hôp. de Paris*, 52 : 193-197, 17 fév. 1936).
- R. BÉDARD. — De quelques médications cardio-vasculaires, ouabaïne. Extraits désinsulinés de pancréas. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 5, 1^{er} mars 1938, p. 99).
- Ed. BENHAMOU. — Les injections intraveineuses d'ouabaïne quotidiennes et prolongées. (*Paris Médical*, n° 18, 2 mai 1936).
- J. H. BURN, K. S. GREWAL. — Strength of tinctures of *Strophanthus* B. P. and of samples of strophantin related to international standard ouabain. (*Quart. J. Pharm. et Pharmacol.*, 2 : 404-408, july-septembre 1929).

- CAHEN. — Toxicité comparée de l'ouabaïne cristallisée et de la g. strophantine par la méthode de Hatcher Magnus sur le chien. (*Compt. rend. soc. de biol.*, 100, 1124-1126), avril 26-1929.
- Evandro CHAGAS. — Nouvelles recherches sur le mode d'action de l'ouabaïne. (*C. R. Soc. de biologie*, T. CXII, n° 9, 1933).
- A. CLERC, M. BASCOURET. — Sur certaines ressources que peut offrir l'ouabaïne Arnaud en thérapeutique cardiaque. (*Progrès Médical*, pp. 217-221, 8 février 1936).
- C. DIMITRACOFF. — L'ouabaïne Arnaud. (*La Presse Médicale*, n° 83, 15 octobre 1938, p. 1627).
- M. FAURE, BEAULIEU. — Survie de deux mois après injection intracardiaque d'ouabaïne. (*Bull. et Mém. soc. méd. d. Hôp. de Paris*, 51 : 804-806, 13 mai 1935).
- Edouard GIRAUD. — Note sur l'emploi de l'association coramine ouabaïne par voie veineuse. (*Comité médical des Bouches-du-Rhône*, séance du 23 mai 1930).
- R. HAMET. — Action de l'ouabaïne sur l'intestin insitu. (*C. R. Acad. des Sc.*, 190 : 134-136, 13 janv. 1930).
- I. HATIEGANU, A. MOGA, S. PROTESOIN. — Association of digitalis and ouabaïn in treatment of circulatory insufficiency (*Romania med.*, 14 : 187, 1-15 juillet 1936).
- Henri LAIK. — Les cures prolongées d'ouabaïne et leur intérêt thérapeutique. (Thèse Paris, 1936, Ed. Jouve et Cie).
- LAUBRY et PEZZI. — Les injections intraveineuses d'oua-

baïne. (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôp. de Paris*, 13 juillet 1922).

F. MERCIER, DELPHAUT J. — Action expérimentale de l'ouabaïne administrée par voie sous-occipitale. (*Sté de biologie de Marseille*, séance du 8 déc. 1936. — In. *C. R. Heb. de la Sté de Hol.*, n° 36, 1936).

P. S. MORHARDT. — L'ouabaïne en injection intraveineuse (suite et fin). *La Vie Médicale*, n° 23, 10 décembre 1938, p. 753).

Ph. PAGNIEZ. — Modifications dans le mode d'administration de l'ouabaïne. (*Presse Médicale*, 29 avril 1936).

K. A. PRUCHE. — Examen complet d'un malade avant et après l'absorption de doses d'ouabaïne fortes et très prolongées (*Soc. de méd. de Paris*, séance du 9 juillet 1937. — In : *Bull. Mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, n° 12, 1937).

G. SCHMIDLIN. — Contribution à l'étude clinique de l'ouabaïne (*Strasbourg Méd.*, n° 3, 2-1-34).

SCHRUMPF-PIERRON. — Dix ans de pratique d'ouabaïne Arnaud. (*Le Concours Médical*, p. 2275, n° 29,

P. L. THIROLOIX, ANTONELLI, BELLOT. — Les hautes doses 19 juillet 1931).
d'ouabaïne Arnaud par voie buccale (indications et posologie). (*Revue médicale française*, 18, rue de Verneuil, Paris, extrait du n° de décembre 1935).

H. VAQUEZ. — L'ouabaïne Arnaud. (*Strasbourg Médical*, n° 10, 5-4-36).

VAQUEZ et LUTEMBACHER. — La question de l'ouabaïne Arnaud. (*Presse Médicale*, 1^{er} février 1928).

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.
